

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成17年9月22日(2005.9.22)

【公表番号】特表2004-531263(P2004-531263A)

【公表日】平成16年10月14日(2004.10.14)

【年通号数】公開・登録公報2004-040

【出願番号】特願2002-589639(P2002-589639)

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09
 A 6 1 K 39/00
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 51/00
 A 6 1 P 35/00
 C 0 7 K 16/32
 C 0 7 K 16/46
 C 0 7 K 19/00
 C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/10
 C 1 2 P 21/08
 G 0 1 N 33/15
 G 0 1 N 33/50
 G 0 1 N 33/53
 G 0 1 N 33/566

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	
C 0 7 K	16/32	
C 0 7 K	16/46	
C 0 7 K	19/00	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 P	21/08	
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/53	M
G 0 1 N	33/566	
C 1 2 N	5/00	A
A 6 1 K	49/02	A
A 6 1 K	43/00	

【手続補正書】

【提出日】平成16年2月18日(2004.2.18)

【手続補正１】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項１】

単離された特異的結合メンバーであって、該単離された特異的結合メンバーは、E G F R エピトープを認識し、該E G F R エピトープは、腫瘍形成性細胞、高増殖性細胞または異常細胞中に見出され、かつ正常細胞中では検出され得ない、単離された特異的結合メンバー。

【請求項２】

請求項１に記載の単離された特異的結合メンバーであって、ここで前記E G F R エピトープは、正常なE G F R からの任意のアミノ酸配列変化またはアミノ酸配列置換を示さない、単離された特異的結合メンバー。

【請求項３】

請求項２に記載の単離された特異的結合メンバーであって、ここで、前記エピトープは、E G F R の残基 2 7 3 ~ 5 0 1 を含む領域内に位置する、単離された特異的結合メンバー。

【請求項４】

請求項３に記載の単離された特異的結合メンバーであって、ここで、該特異的結合メンバーは、接合部ペプチドと区別されるエピトープで d e 2 - 7 E G F R と結合し得、そして該特異的結合メンバーは、異常な発現が存在しない正常細胞上でE G F R に結合しない、単離された特異的結合メンバー。

【請求項５】

請求項１～４のいずれか１項に記載の単離された特異的結合メンバーであって、該結合メンバーは、配列番号２の残基 9 3 ~ 1 0 2 として実質的に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むポリペプチド結合ドメインを含む、単離された特異的結合メンバー。

【請求項６】

請求項５に記載の特異的結合メンバーであって、前記ポリペプチド結合ドメインは、配列番号２の残基 2 6 ~ 3 5 A または 4 9 ~ 6 4 の任意の１つ以上として実質的に記載されるとおりのアミノ酸配列をさらに含むポリペプチド結合ドメインを含む、特異的結合メンバー。

【請求項７】

請求項５または６に記載の特異的結合メンバーであって、配列番号４の残基 8 9 ~ 9 7 として実質的に記載されるとおりのアミノ酸配列を含む第二のポリペプチド結合ドメインをさらに含む、特異的結合メンバー。

【請求項８】

請求項７に記載の特異的結合メンバーであって、前記第二のポリペプチド結合ドメインが、配列番号４の残基 2 4 ~ 3 4 または 5 0 ~ 5 6 の任意の１つ以上として実質的に記載されるとおりのアミノ酸配列をさらに含む、特異的結合メンバー。

【請求項９】

請求項５～８のいずれか１項に記載の特異的結合メンバーであって、該結合メンバーは、配列番号２もしくは配列番号４の一方もしくは両方のいずれかに実質的に記載される通りのポリペプチド配列、または実質的に相同なアナログもしくは対立遺伝子改変体を含む、特異的結合メンバー。

【請求項１０】

前記ポリペプチド配列が、配列番号２に記載されるとおりである、請求項９に記載の特異的結合メンバー。

【請求項１１】

前記ポリペプチド配列が、配列番号 4 に記載されるとおりである、請求項 9 に記載の特異的結合メンバー。

【請求項 12】

前記単離された特異的結合メンバーが、抗体である、請求項 5 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の単離された特異的結合メンバー。

【請求項 13】

前記抗体が、完全にヒト抗体であるか、ヒト化抗体であるか、またはキメラ化抗体である、請求項 12 に記載の単離された特異的結合メンバー。

【請求項 14】

前記抗体結合ドメインが、ヒト抗体フレームワークによって保持される、請求項 13 に記載の単離された特異的結合メンバー。

【請求項 15】

前記ヒト抗体フレームワークが、ヒト IgG1 抗体フレームワークである、請求項 14 に記載の単離された特異的結合メンバー。

【請求項 16】

抗体 F(ab')₂、scFv フラグメント、二価抗体、三価抗体または四価抗体の形態である、請求項 12 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の単離された特異的結合メンバー。

【請求項 17】

検出可能標識または機能性標識を伴う、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の特異的結合メンバー。

【請求項 18】

前記標識が、共有結合した薬物または放射性標識である、請求項 17 に記載の特異的結合メンバー。

【請求項 19】

前記放射性標識が、³H、¹⁴C、³²P、³⁵S、³⁶Cl、⁵¹Cr、⁵⁷Co、⁵⁸Co、⁵⁹Fe、⁹⁰Y、¹²¹I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、¹¹¹In、²¹¹At、¹⁹⁸Au、⁶⁷Cu、²²⁵Ac、²¹³Bi、⁹⁹Tc または ¹⁸⁶Re のうちのいずれか 1 つである、請求項 18 に記載の特異的結合メンバー。

【請求項 20】

ペグ化されている、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の特異的結合メンバー。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に規定されるとおりの特異的結合メンバーをコードする配列を含む、単離された核酸。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に規定されるとおりの特異的結合メンバーを調製する方法であって、該方法は、該結合メンバーの発現をもたらすような条件下で、請求項 21 に記載の核酸を発現する工程、および該結合メンバーを回収する工程、を包含する、方法。

【請求項 23】

ヒトまたは動物の体を処置または診断する方法に使用するための、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の特異的結合メンバー。

【請求項 24】

哺乳動物における癌の処置または予防のための組成物であって、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の特異的結合メンバーを含む、組成物。

【請求項 25】

前記癌が、脳内に位置するかまたは脳に隣接して位置する、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記癌が、グリア芽細胞種、髄芽細胞腫、髄膜腫、腫瘍性星状細胞種および腫瘍性動脈先天異常から選択される脳内在性癌である、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記癌が、神経腫瘍である、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記特異的結合メンバーが、全身投与される、請求項 2 4 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 9】

腫瘍の診断のためのキットであって、該腫瘍において E G F R は異常に発現されるかまたは E G F R は、短くされたタンパク質の形態で発現され、該キットは、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載される特異的結合メンバーを含み、必要に応じて、試薬および/または使用のための説明書を備える、キット。

【請求項 3 0】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に定義されるとおりの特異的結合メンバー、および必要に応じて、薬学的に受容可能なビヒクル、キャリアまたは希釈剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 3 1】

ヒト患者における腫瘍の処置のためのキットであって、該キットは、請求項 3 0 に記載の薬学的組成物の医薬投与形態、ならびに化学療法剤、抗 E G F R 抗体、放射免疫治療剤、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるさらなる抗癌剤を含む別の医薬投与形態を含む、キット。

【請求項 3 2】

前記化学療法剤が、チロシンキナーゼインヒビター、リン酸化カスケードインヒビター、翻訳後モジュレーター、細胞増殖インヒビターまたは細胞分裂インヒビター（例えば、抗有糸分裂因子）、シグナル変換インヒビター、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 3 1 に記載のキット。

【請求項 3 3】

前記チロシンキナーゼインヒビターが、A G 1 4 7 8、Z D 1 8 3 9、S T I 5 7 1、O S I - 7 7 4、S U - 6 6 6 8、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 3 2 に記載のキット。

【請求項 3 4】

前記抗 E G F R 抗体が、抗 E G F R 抗体 5 2 8、2 2 5、S C - 0 3、D R 8 . 3、L 8 A 4、Y 1 0、I C R 6 2、A B X - E G F、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 3 1 に記載のキット。

【請求項 3 5】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の特異的抗体メンバーまたはそのフラグメントをコードする D N A 配列またはその縮重改変体を含む組換え D N A 分子で形質転換された単細胞宿主であって、該 D N A 配列は以下：

(A) 図 1 3 (配列番号 1) の D N A 配列；

(B) 図 1 5 (配列番号 3) の D N A 配列；

(C) 図 1 3 (配列番号 1) の D N A 配列および図 1 5 (配列番号 3) の D N A 配列；

(D) 配列番号 8 に記載されるとおりの定常 I g G 1 配列を有する図 1 3 (配列番号 1) の D N A 配列および配列番号 7 に記載されるとおりの定常 配列を有する図 1 5 (配列番号 3) の D N A 配列；

(E) 標準的なハイブリダイゼーション条件下で前出の D N A 配列のうちのいずれかにハイブリダイズする D N A 配列；および

(F) 前出の D N A 配列のうちのいずれかによってコードされるアミノ酸配列の発現をコードする D N A 配列；

からなる群から選択され、ここで該 D N A 配列は、発現制御配列に作動可能に連結される、単細胞宿主。

【請求項 3 6】

前記単細胞宿主が、E . c o l i、P s e u d o m o n a s、B a c i l l u s、S t r e p t o m y c e s、酵母、C H O 細胞、Y B / 2 0 細胞、N S O 細胞、S P 2 / 0 細胞、R 1 . 1 細胞、B - W 細胞、L - M 細胞、C O S 1 細胞、C O S 7 細胞、B S C 1 細胞、

胞、BSC40細胞、およびBMT10細胞、植物細胞、昆虫細胞、および組織培養物中のヒト細胞からなる群から選択される、請求項35に記載の単細胞宿主。

【請求項37】

増幅されたEGFR、de2-7EGFRまたは高マンノースグリコシル化を伴うEGFRの存在を検出するための方法であって、該EGFRは、以下の工程：

A．増幅されたEGFR、de2-7EGFRまたは高マンノースグリコシル化を伴うEGFRがその中に存在すると思われる哺乳動物由来の生物学的サンプルと、該EGFRに特異的に結合し得る抗体とを、該抗体への該EGFRの結合が生じ得る条件下で接触させる工程；および

B．該サンプル由来の該EGFRと、該抗体との間で、結合が生じたか否かを検出する工程；

によって測定され、ここで、該結合の検出は、該サンプル中の該EGFRの存在または活性を示す、方法。

【請求項38】

哺乳動物中の癌を検出するためのキットであって、該キットは、請求項37に記載の方法に従ってEGFRの存在または活性を検出するための手段を備え、ここで、該EGFRの存在の検出は、該哺乳動物中の腫瘍または癌の存在を示す、キット。

【請求項39】

請求項1～20のいずれか1項に記載の特異的結合メンバーが結合する、単離された糖タンパク質、および癌ワクチンとして使用するための薬学的に受容可能なアジュバントの組成物。

【請求項40】

診断的画像化において使用するための組成物であって、請求項17に記載の特異的結合メンバーを含む、組成物。

【請求項41】

前記処置のための手順が、放射免疫療法を包含する、請求項24～27のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項42】

請求項24～27のいずれか1項に記載の組成物および指示書を備えるキットであって、該指示書により、該組成物が最初に投与され、その後、化学療法剤を含む組成物が投与される、キット。

【請求項43】

腫瘍抗原に結合し得る特異的結合メンバーを調製する方法であって、該方法は以下の工程：

a) CDR3コード領域を欠くVHドメインをコードする核酸の開始レパートリーを提供する工程；

b) 配列番号2の残基26～35A、49～64または93～102の任意の1つ以上に実質的に記載されるとおりのアミノ酸配列をコードするドナー核酸が、欠落したCDR3領域に挿入されるように、該レパートリーと、該ドナー核酸とを結合し、それによりVHドメインをコードする核酸の産物レパートリーを提供する工程；

c) 該産物レパートリーの核酸を発現する工程；

d) 試験動物において、>1:1である腫瘍対血液の最大局在比および必要に応じて、<1:1である非腫瘍保有器官対血液の局在比を持つ、特異的結合メンバーを選択する工程；および

e) 該結合メンバーまたは該結合メンバーをコードする核酸を回収する工程、を包含する、方法。